

THESIS

MUNICH

1965

Untersuchungen an adrenektomierten Ratten
über den Einfluß des Ergotamins auf
die Hyaluronidasehemmung des Adrenalins

von

CLAUS HERZBERG

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154008_0135

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Untersuchungen an adrenektomierten Ratten
über den Einfluß des Ergotamins auf die
Hyaluronidasehemmung des Adrenalins

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Claus Herzberg
aus
Bremen
1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 9.11.1965

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Problematik	5
Eigene Versuche, Methodik	10
Versuchsreihen	11
Statistische Auswertung	15
Diskussion	21
Zusammenfassung	23
Literaturverzeichnis	24

Problematik

Den Wirkungsmechanismus hyaluronidasehemmender Substanzen versuchten am Beispiel verschiedener Antirheumatika Mathies und Mitarbeiter (1-8) durch frühere Untersuchungen zu klären. Zunächst wurde der hyaluronidasehemmende Effekt der Salizylate (1,2), einiger Pyrazolon-derivate (3-5) und im Moor wirksamer Substanzen (6,7) nachgewiesen bzw. bestätigt. Dabei wurde die gleiche Methodik wie in der vorgelegten Dissertation angewandt. In weiteren Versuchsreihen zeigte sich, daß die hemmende Wirkung auf das durch Hyaluronidase gesteigerte Farbstoffspreading ausbleibt, wenn man die Nebenniere entfernt, womit deutlich wurde, daß das Vorhandensein der Nebenniere eine Voraussetzung für die Hemmung der Hyaluronidase ist (3,6,9,10).

Wieweit Nebennierenmark oder Rinde an diesem Effekt beteiligt waren, konnte nachgewiesen werden, indem in Ergänzung bereits vorliegender Untersuchungsergebnisse von Domenjoz (11) der Ascorbinsäuregehalt der Nebenniere nach Gabe der genannten hyaluronidasehemmenden Substanzen untersucht wurde (10). Dabei zeigte sich, daß der Ascorbinsäuregehalt merklich absank, was nach Sayers u. Sayers (12) im Sinne einer Rindenaktivierung zu deuten ist. Nach Hypophysektomie blieb diese Rindenaktivierung jedoch aus (10,11), obwohl gleichzeitig der hyaluronidasehemmende Effekt nicht beeinträchtigt wurde (3,6,9). Daraus war zu schließen, daß die untersuchten Substanzen zwar die Nebennierenrinde aktivieren, daß aber diese Aktivierung keine Voraussetzung für die Hemmung des Hyaluronidaseeffektes darstellt. Wenn andererseits das Vorhandensein der Nebenniere entscheidend ist, blieb zu vermuten, daß hier dem Nebennierenmark eine kausale Funktion zukommt.

Von dieser Annahme ausgehend wurden intakten und adrenektomierten Ratten die Catecholamine des Nebennierenmarkes Adrenalin und Arterenol experimentell verabfolgt. In beiden Fällen wurde eine Hyaluronidasehemmung nachweisbar (1,2,13,14). Dieser Effekt konnte wiederum durch zeitgerechte Applikation eines Adrenolyticums aufgehoben werden (2). Ebenso blieb der durch Salizylate, Phenylbutazon und andere hyaluronidasehemmende Substanzen bedingte Effekt auf das Hyaluronidasespreading nach vorheriger Ergotamin-Applikation aus (2). Ganglienblocker waren in der Lage, den hyaluronidasehemmenden Effekt entsprechend wirksamer Substanzen, nicht jedoch den des Adrenalins und Arterenols zu blockieren (15). Diese Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, daß die untersuchten Antirheumatica hinsichtlich ihres hyaluronidasehemmenden Effektes über das Nebennierenmark wirksam werden.

Wie sieht dieser Wirkungsmechanismus nun im einzelnen aus? In verschiedenen Versuchsreihen war ermittelt worden, daß das Maximum der Hyaluronidasehemmung nicht mit dem an der Pupillenweite gemessenen pharmakologischen Catecholamin-Effekt parallel lief, sondern auftrat, wenn dieser bereits wieder abgeklungen war (14). Es war demnach anzunehmen, daß kein direkter Adrenalin-Effekt bei der Auslösung der Hyaluronidasehemmung vorliegt. Bei Adrenalin-Dauerinfusionen, an adrenektomierten Ratten vorgenommen, zeigte sich, daß während einer zweistündig laufenden Adrenalin-Applikation keine Hyaluronidasehemmung eintrat, daß diese vielmehr erst in bestimmtem Intervall nach Absetzen der Infusion meßbar wurde (16). Dagegen erreicht man eine Hyaluronidasehemmung bereits während der Dauerinfusion, wenn man zusätzliche Adrenalin-Injektionen vornimmt (16). Aus diesen Versuchsergebnissen war zu schließen, daß das Absinken des Catecholamin-Blutspiegels auf ein niedrigeres Niveau nach vorherigem

Anstieg die beobachtete Hyaluronidasehemmung auslöst. Dabei scheinen schon geringe Niveaudifferenzen von 1 Gamma Adrenalin pro 100 g Tier und darunter wirksam zu werden (17). Die Bestimmungen des Catecholamingehaltes der Nebenniere nach Gabe von hyaluronidasehemmenden Substanzen ergaben, daß diese bis zu 6 Gamma und darüber abnimmt, wobei mindestens die gleiche Menge ins Blut freigesetzt werden dürfte und somit die erforderliche Niveaudifferenz sicher erreicht wird (3,8,19). Wahrscheinlich bewirkt bei intakten Tieren die Adrenalin-Infusion eine zusätzliche Adrenalin-Ausschüttung aus dem Nebennierenmark, da hier bereits eine Hyaluronidasehemmung sichtbar wurde (16). Die gleichen Ergebnisse gab M a l o r n y (20) an, der unter gleichen Bedingungen bei Versuchen mit Katzen zusätzliche rhythmische Blutdrucksteigerungen fand.

Diese bisher angeführten Untersuchungen über die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins wurden mit intravenöser Applikation durchgeführt, wobei meist einzeitige Adrenalin-Applikationen vorgenommen wurden mit Ausnahme der erwähnten Dauerinfusionsversuche unter besonderer Fragestellung.

Unter gleicher Fragestellung, jedoch mit weitgehend abweichender Versuchsanordnung führten V o g e l , U e b e l und M a r e k (21) Untersuchungen durch. Zur Objektivierung der Adrenalinwirkung auf die Hyaluronidase injizierten sie subcutan in 1/4-stündlichen Abständen Adrenalin, Zudem wurde die Methode des Hyaluronidase-Pfoten-Ödems der Ratte den Untersuchungen zugrunde gelegt, die keine Erfassung der zu jedem beliebigen Zeitpunkt innerhalb des Versuches vorliegenden Situation gestattet. So erscheint es z.B. mit dieser Methodik sehr problematisch, einen zu einem späteren Zeitpunkt auftretenden Effekt einer Hyaluronidasehemmung zu objektivieren. Außerdem nähert

man sich mit der angewendeten Applikationsform weitgehend den Verhältnissen, wie sie bei den oben geschilderten Adrenalin-Dauerinfusionen vorliegen. Möglicherweise wird durch die subcutane Applikation mit der dadurch bedingten Resorptionszeit bei wiederholter Adrenalin-Gabe der Catecholamin-Blutspiegel über einen längeren Zeitraum so gleichmäßig erhöht, daß die zur Auslösung einer Hyaluronidasehemmung nötigen Niveaudifferenzen nicht erreicht werden. Ein solches Verhalten würde besonders bei adrenektomierten Tieren zu falschen Ergebnissen führen. Allerdings haben Vogel und Mitarbeiter (21) mit der von ihnen angewandten Methodik des Hyaluronidase-Pfoten-Ödems auch bei adrenektomierten Tieren eine Hyaluronidasehemmung nachgewiesen.

Dagegen fanden sie keinen Einfluss des Ergotamins auf die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins bei adrenektomierten Tieren. Hierzu ist zu bemerken, daß Ergotamin in einer Dosierung von 2 mg pro kg Körpergewicht intravenös erst 10 Minuten nach der ersten Adrenalin-Injektion verabfolgt wurde. Es liegt auf der Hand, daß, zumal bei der gewählten Versuchsanordnung des Hyaluronidase-Pfoten-Ödems, ein blockierender Effekt des Ergotamins auf die Hyaluronidasehemmung des Adrenalins nicht mehr sichtbar wird. Es war deshalb zu untersuchen, ob durch zeitgerechte Applikation des Ergotamins bei der geeigneteren Methodik des Hyaluronidasespreading die blockierende Wirkung des Ergotamins sichtbar gemacht werden kann. Andererseits wurde die 1,4-stündliche subcutane Applikation des Adrenalins beibehalten, da sich bei Untersuchungen an intakten Ratten (22) gezeigt hatte, daß hierbei eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität meßbar ist, die 60 bis 90 Minuten nach erster Adrenalin-Gabe signifikante Werte erreicht.

Auch bei adrenektomierten Tieren trat eine Hyaluronidase-

hemmung auf, die jedoch deutlich geringer war und nur 90 Minuten nach Applikation einer sicheren Hyaluronidasehemmung entsprach (22). Möglicherweise zeigt sich hier bereits angedeutet die ungeeignete Applikationsweise ab. Es war im folgenden zu untersuchen, zu welchem Zeitpunkt Ergotamin verabreicht werden muß, um bei wiederholter Adrenalin-Applikation einen blockierenden Einfluß auf dessen hyaluronidasehemmende Wirkung zu zeitigen.

E i g e n e V e r s u c h e

M e t h o d i k

Zu den Versuchen wurden männliche weiße Ratten mit einem Gewicht von 180 bis 220 g verwandt. Sie wurden 48 Std. vor Versuchsbeginn in Äthernarkose adrektomiert und zwischenzeitlich mit Haferflocken und Dextropur kohlehydratreich ernährt. Zur Aufrechterhaltung ihres Ionenhaushaltes wurde als Trinkflüssigkeit physiologische NaCl-Lösung gegeben. 48 Std. nach Adrektomie ist nach K a r g (23), B a c h m a n n (24) und C a n a l i s (25) kaum mit einer Generation funktionstüchtigen Nebennierengewebes zu rechnen.

Die Durchführung der eigentlichen Versuche erfolgte in Evipan-Narkose, wobei pro 100 g Tiergewicht 30 mg Evipan-Natrium subcutan injiziert wurde. Ein störender Einfluß auf die Aktivität der Hyaluronidase durch Barbiturate besteht nach W i l h e l m i (26) nicht. Es wurden zu verschiedenen Zeiten vor und nach i.v. Applikation von Ergotamintartrat je eine intracutane Farbstoffquaddel (F) von 0,1 ccm einer 0,06 % Evansblue-Lösung und eine Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel (H) gesetzt.

Zur Herstellung der Farbstoff-Hyaluronidase war eine Trockenampulle Kinetin (-150 Internationale Einheiten Hyaluronidase) zu lösen in 2 ccm der obengenannten Evansblue-Lösung, so daß bei intracutaner Applikation von 0,1 ccm Lösung 7,5 IE Hyaluronidase zur Wirkung kamen.

Die Bauchhaut der Versuchstiere wurde mit Pilca enthaart, um dann mit 16-er Kanüle streng intracutan die Quaddeln setzen zu können. Zur Auswertung wurden die Umriss der Quaddel nach 10 Minuten längerer Ausbreitung auf Röntgen-

film übertragen und planimetrisch ausgemessen.

Madinaveitia (27) zufolge kann nämlich nur die innerhalb der ersten 10 Minuten abgelaufene Reaktion als ein sicherer Effekt der Hyaluronidase betrachtet werden, da das Spreading in zwei Phasen verläuft. Gibian (28) wies nach, daß die durch Hyaluronidase verstärkte Diffusion auf dem Druck beruht, der von dem Flüssigkeits-Depot auf den durch Hyaluronidase verminderten Widerstand der Umgebung ausgeübt wird. Nach Ablauf der ersten 10 Min. überwiegen dann vermutlich Resorptionsmechanismen.

Wie in der statistischen Auswertung beschrieben, wurde zum Ausgleich von Lokalisationsdifferenzen das lateinische Quadrat verwandt (Tabelle 1, Darstellung 2).

V e r s u c h s r e i h e A

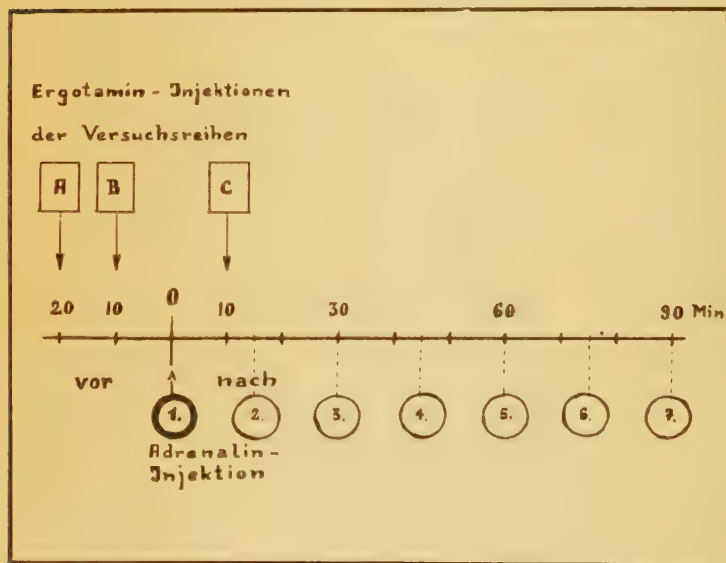
Zunächst wurden den 6 adrenaletomierten Ratten eine Farbstoff- und Farbstoffhyaluronidase-Quaddeln in oben angegebener Zusammensetzung und Verdünnung gesetzt und deren Ausbreitung nach 10 Min. abgezeichnet. Sodann wurde in die frei präparierte Femoralvene pro Ratte 0,4 mg Ergotamintartrat injiziert und 20 Min. später eine subcutane Adrenalin-Injektion gegeben, wonach weitere sechs Adrenalin-Applikationen jeweils in Abständen von 15 Minuten folgten. Jeweils 60, bzw. 90 Min. nach der ersten Adrenalin-Injektion wurden weitere Quaddelpaare (Farbstoff und Farbstoff-Hyaluronidase) gesetzt und wiederum nach jeweils 10 Min. abgelesen. Die Versuchsanordnung ist in der Darstellung 1 angegeben. Die erzielten Meßwerte finden sich in Tabelle 2.

Versuchsreihe B

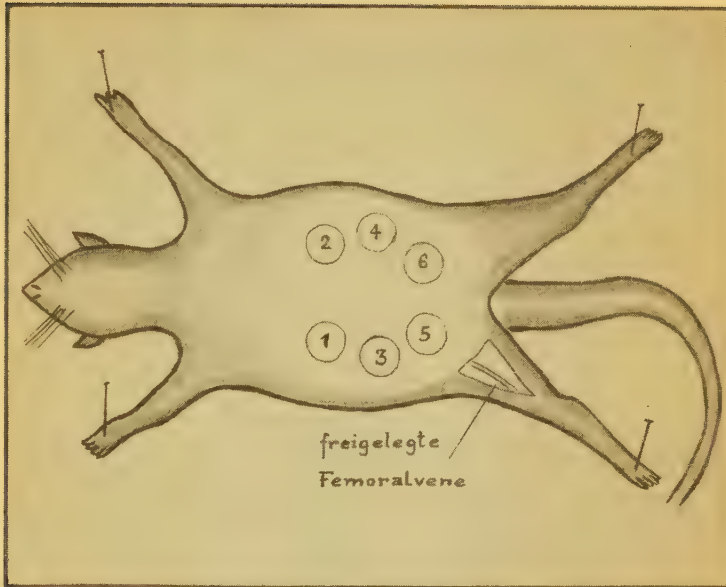
Hier wurde die Zeit zwischen Ergotamin-Injektion und erster Adrenalin-Injektion auf 10 Minuten verkürzt. Die übrigen Bedingungen entsprachen der Versuchsreihe A. Versuchsanordnung in Darstellung 1. Die Einzelergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Versuchsreihe C

Das Ergotamin wurde unter sonst gleichen Bedingungen wie oben erst 10 Min. nach der ersten Adrenalin-Injektion verabfolgt. Versuchsanordnung in Darstellung 1. Die Einzelergebnisse finden sich in Tabelle 4.



Darstellung 1: Versuchsablauf bei der Verabreichung von Ergotamin vor und nach Beginn der Adrenalin-Injektionen.



Darstellung 2: Lokalisation der Quaddeln auf der rasier-
ten Bauchhaut der Ratten.

L o k a l i s a t i o n

Tier Nr.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
I	F ₆₀	F ₉₀	H _v	H ₉₀	F _v	H ₆₀
II	F ₉₀	H _v	H ₉₀	F _v	H ₆₀	F ₆₀
III	H _v	H ₉₀	F _v	H ₆₀	F ₆₀	F ₉₀
IV	H ₉₀	F _v	H ₆₀	F ₆₀	F ₉₀	H _v
V	F _v	H ₆₀	F ₆₀	F ₉₀	H _v	H ₃₀
VI	H ₆₀	F ₆₀	F ₉₀	H ₉₀	H ₉₀	F _v

Tabelle 1

Tier	Fv	F 60	F 90	Hv	H 60	H 90
I	115	126	117	158	200	168
II	139	120	105	221	209	175
III	152	121	132	211	218	190
IV	130	127	118	237	222	168
V	125	106	116	214	214	170
VI	172	120	137	283	215	218

Tabelle 2
(Ergebnisse der Versuchsreihe A)

Tier	Fv	F 60	F 90	Hv	H 60	H 90
I	112	125	98	200	200	140
II	113	130	144	228	242	184
III	119	121	135	144	169	136
IV	203	200	248	140	131	130
V	147	120	130	187	200	223
VI	160	104	146	108	143	177

Tabelle 3
(Ergebnisse der Versuchsreihe B)

Tier	Fv	F 60	F 90	Hv	H 60	H 90
I	137	124	104	173	166	154
II	132	127	115	240	197	214
III	141	122	130	219	201	164
IV	132	134	136	253	193	191
V	145	118	110	220	195	163
VI	150	97	94	170	173	156

Tabelle 4
(Ergebnisse der Versuchsreihe C)

S t a t i s t i s c h e A u s w e r t u n g :

Die Fragestellung, ob bei adrenektomierten Ratten während wiederholter Adrenalin-Injektionen eine Hyaluronidasehemmung auch unter dem Einfluß von zeitgerecht appliziertem Ergotamin noch stattfindet, ist durch die experimentelle meßtechnische Problemstellung erfaßt, ob und wie weit die Ausbreitung subcutan gesetzter Farbstoffquaddeln (F) und Farbstoffhyaluronidasequaddeln (H) in der Versuchsanordnung lateinischer Quadrate einer Veränderung unterliegt.

Mathematisch statistisch stellt sich die Aufgabe, diese zahlenmäßig erfaßten Veränderungen darzustellen und ihren Verlauf nach Wahrscheinlichkeitstheoretischen Überlegungen zu sichern.

Die Versuchsreihen A,B,C sollen bezüglich des Zeitintervalles maximaler Veränderung der Hyaluronidaseaktivität über den Einfluß von Ergotamin Aufschluß geben.

Die vorliegenden Meßreihen werden zunächst durch die statistischen Maßzahlen Mittelwert $\bar{x}$ und mittlere quadratische Abweichung (m.g.A.) $s_{\bar{x}}$ beschrieben. Für die Prüfung von Unterschieden sind die Einflüsse versuchsbedingter Variabilitäten zu berücksichtigen. In einer zweifachen Varianzanalyse (Tabelle 5) läßt sich die Gesamtvarianz nach drei Komponenten hin trennen und damit unter Berücksichtigung des Einflusses der Variabilität zwischen den Tieren und der Komponente zwischen den Stufen eine Restvarianz finden, die als methodische Variabilität bezeichnet werden kann. Aus ihrem Verhältnis zur Komponente zwischen den Beobachtungsstufen ist mittels des Quotiententests ($F_{\text{emp.}}$) nach F i s h e r auf tatsächlich bestehende Unterschiede zwischen den Beobachtungen verschiedener Zeiten zu schließen, soweit die zugelassene Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0.05$ in der zugehörigen

F-Prüfverteilung nicht überschritten wird.

Als Ergebnisse der mathematisch statistischen Analyse sind die Freiheitsgrade FG der Varianzkomponente, Summenabstandsquadrate SAQ und Mittlere Abstandsquadrate MAQ, die Varianzquotienten $F_{\text{emp.}}$ zwischen jeweiliger Komponente und Restvarianz, sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit p angegeben, die ein Maß der Sicherheit für die getroffene Entscheidung (Differenz der Mittelwerte $\bar{x}_d \neq 0$) darstellt (Tabelle 5).

Die Ausbreitung der Quadrate in σ^2 bezieht sich auf die beobachteten zugehörigen Kontrollwerte (100 %).

Zeit der Injek. Ergotamin	Varianz- komponente	FG	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
<u>Farbstoffquaddeln</u>						
20' ante Adr. Inj. A	gesamt	17	4550	-	-	-
	zw. Tieren	5	2395	479.	4.72	> 0.05
	zw. Stufen	2	1141	570.1	5.63	< 0.05
	Rest	10	1014	101.4	-	-
10' ante Adr. Inj. B	gesamt	17	4339	-	-	-
	zw. Tieren	5	1208	241.6	0.87	> 0.05
	zw. Stufen	2	353	176.5	0.63	> 0.05
	Rest	10	2778	277.8	-	-
10' post Adr. Inj. C	gesamt	17	4324	-	-	-
	zw. Tieren	5	771	154.2	1.00	< 0.05
	zw. Stufen	2	2012	1006.	6.57	< 0.05
	Rest	10	1532	153.2	-	-

Tabelle 5
V a r i a n z a n a l y s e n (Stufen K-60'-90+)

Zeit der Injekt. Ergotamin	Varianz- komponente	FG	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
<u>Farbstoffhyaluronidasenquaddeln</u>						
A	20' ante Adr. Inj.	gesamt	17	15627	-	-
		zw. Tieren	5	6223	1244.6	< 0.05
		zw. Stufen	2	5170	2585.	< 0.05
		Rest	10	4234	423.4	-
B	10' ante Adr. Inj.	gesamt	17	25860	-	-
		zw. Tieren	5	16544	3308.8	< 0.05
		zw. Stufen	2	590	295.	> 0.05
		Rest	10	8726	872.6	-
C	10' post Adr. Inj.	gesamt	17	14376	-	-
		zw. Tieren	5	7400	14.80	> 0.01
		zw. Stufen	2	4649	2324.5	< 0.01
		Rest	10	2327	232.7	-

Tabelle 5
 Varianzanalysen (Stufen K-60'-90')

Versuchsreihe	Anzahl d. Beob.	Zeit nach 1. Inj.	Farbstoff-Quaddeln		Ausbreitg. Hemmung + %	Farbstoffhyal.-Quaddeln		Ausbreitg. Hemmung + %
			Mittel $\bar{x}$	maximale quadrat. Abweichg. $+s\bar{x}$		Mittel $\bar{x}$	maximale quadrat. Abweichg. $+s\bar{x}$	
A	6	K	139.	8.4		221.	16.6	
	.	60'	123.	4.5	-11	213.	3.1	-4
	.	90'	121	4.8	-13	181.	8.0	-18
B	6	K	132.	8.2		178.	18.1	
	.	60'	122.	4.0	-7	192.	13.7	+8
	.	90'	130.	7.1	-1	185.	18.2	+4
C	6	K	139.	2.9		212.	14.0	
	.	60'	120.	5.1	-14	187.	5.8	-12
	.	90'	115.	6.5	-17	174.	9.7	-18

Tabelle 6

Kontrollwerte K und Meßwerte der Farbstoffausbreitung unter Beeinflussung von Ergotamin (E), vor und nach Beginn der Adrenalin-Injektionen.

In Tabelle 6 sind die Meßergebnisse der experimentellen Untersuchungen durch Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlere quadratische Abweichungen (m.q.A.) $s_{\bar{x}}$ beschrieben und die Farbstoffausbreitung bezüglich ihrer Kontrollen in % angegeben.

Ergotamin-Injektionen adrenektomierter Ratten 20 und 10 Min. vor sowie 10 Min. nach Beginn der Adrenalin-Injektionen führen bezüglich der Kontrollwerte zu unterschiedlichen Reaktionen der Farbstoffhyaluronidasequaddeln gegenüber den Farbstoffquaddeln. Die Hemmung ihrer Ausbreitung beträgt maximal im Mittel 18 % (Versuchsreihen A und C). Der Bereich der beobachteten Werte erstreckt sich gegenüber den Kontrollwerten von mittleren +8% (Zunahme der Aktivität, Versuchsreihe B) bei Verabreichen von Ergotamin 10 Min. vor erster Adrenalin-Injektion bis zu mittleren -18% (Abnahme der Aktivität, Versuchsreihe A) bei Verabreichen von Ergotamin 20 Min. vor erster Adrenalin-Injektion.

Während diese letztere Versuchsreihe A noch auf einen sicheren Unterschied des Hemmeffektes für die Farbstoff- und Farbstoffhyaluronidasequaddeln schließen läßt ($p < 0.05$), differieren die beiden Quaddeltypen bei Verabreichen von Ergotamin 10 Min. nach Beginn der Adrenalin-Injektionen nurmehr zufällig (p für unterschiedliche Reaktion > 0.05).

Bei Verabreichung von Ergotamin 10 Min. vor erster Adrenalin-Injektion ist für Versuchsreihe B im Falle der Farbstoffhyaluronidasequaddeln im Mittel eine Verringerung des Hemmeffektes festzustellen, die jedoch auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nicht zu sichern ist.

Insgesamt weisen die Testreihen A, B und C darauf hin, daß (bei gleichzeitiger Adrenalin- und Ergotamin-Injektion) Farbstoff- und Farbstoffhyaluronidasequaddeln gleiche Ausbreitung aufweisen, d.h. daß die Hyaluronidase-Aktivität weitgehend gehemmt wird, was entsprechende weitere Versuchsreihen bestätigen könnten.

D i s k u s s i o n

In Untersuchungen wurden die früheren Ergebnisse von A p o s t o l o p o u l o s (22) zu Grunde gelegt. Dieser konnte zeigen, daß auch bei wiederholten Adrenalin-Injektionen subcutan von je einem Gamma pro 100 g Tier in 15-minütigen Abständen eine Hyaluronidasehemmung auftritt, die 60 min. nach der ersten Adrenalin-Injektion bereits deutlich war und ihr Maximum 90 Minuten nach der ersten Applikation zeigte. Bei adrenektomierten Tieren war zu dem gleichen Zeitpunkt eine Hyaluronidasehemmung zwar noch vorhanden, jedoch deutlich geringer. Wie A p o s t o l o p o u l o s (22) diskutiert, zeigte sich in diesem Verhalten, daß sich der Applikationsmodus wiederholter Adrenalin-Injektionen bei Subcutanapplikation bereits dem Effekt einer Adrenalin-Dauerinfusion, wie M a t h i e s und S c h l i e r f (16) anwandten, nähert. Damit wird deutlich, daß die von V o g e l und Mitarbeitern (21) gewählte Versuchsanordnung zum Nachweis der hyaluronidasehemmenden Wirkung des Adrenalins ungeeignet ist. Weiter glaubten V o g e l und Mitarbeiter im Gegensatz zu den Versuchsergebnissen von M a t h i e s , G l ü c k , P o u l a n t z a s und S c h m i d t (2) nachweisen zu können, daß Ergotamin nicht in der Lage ist, die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins aufzuheben. Vogel und Mitarbeiter applizierten Ergotamin 10 Minuten nach der ersten Adrenalin-Injektion.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob, wie zu vermuten, der Zeitpunkt der Ergotamin-Applikation falsch gewählt war. Obwohl der Versuch bei adrenektomierten Tieren bei der gewählten Versuchsanordnung wiederholter Adrenalin-Applikation bereits zum Nachweis der hier vorliegenden Verhältnisse als ungeeignet bezeichnet wer-

den mußte, wurden die Untersuchungen dennoch an adre-
nektomierten Tieren vorgenommen, um der von V o g e l
und Mitarbeitern gewählten Versuchsanordnung möglichst
nahezukommen. Da nach Apostolopoulos immerhin eine ge-
ringe Hyaluronidasehemmung auch bei adrenektomierten
Tieren festgestellt werden konnte, erlaubt der Versuch
an solchen Tieren dennoch eine Aussage.

Die in dieser Arbeit erhobenen Befunde zeigten, daß Er-
gotamin bei der gewählten Versuchsanordnung nicht im
Sinne einer Aufhebung des hyaluronidasehemmenden Effek-
tes der Adrenalin-Applikation wirksam werden kann, wenn
es 10 Minuten nach der ersten Adrenalin-Gabe appliziert
wird. Die lytische Wirkung des Ergotamins ist bei diesem
Applikationsmodus zum Zeitpunkt der Messung noch nicht
eingetreten, bzw. kann nicht mehr wirksam werden, da Adre-
nalin bereits seine hyaluronidasehemmende Wirkung ent-
faltete. Dagegen wird der hyaluronidasehemmende Effekt
der Adrenalin-Injektionen vollständig aufgehoben, wenn
Ergotamin 10 Minuten vor der ersten Adrenalin-Applikation
gegeben wird. Verabfolgt man Ergotamin 20 Minuten vor der
ersten Adrenalin-Injektion, so tritt die hyaluronidase-
hemmende Wirkung des Adrenalins wieder in Erscheinung.
Dieses Ergebnis bedeutet, daß hier die lytische Wirkung
des Ergotamins wieder abgeklungen war, ehe Adrenalin
wirksam wurde und damit seinen hyaluronidasehemmenden
Effekt wieder zeigen konnte.

Diese Untersuchungen lassen erkennen, daß Ergotamin zeit-
gerecht verabfolgt werden muß, um seinen blockierenden
Einfluß auf die hyaluronidasehemmende Wirkung beweisen zu
können. Damit sind bei falsch gewählter Versuchsanordnung
die Untersuchungsergebnisse von V o g e l und Mitarbei-
tern (21) nicht dahingehend beweiskräftig, daß Ergotamin
nicht in der Lage sei, die hyaluronidasehemmende Wirkung
des Adrenalins aufzuheben.

Z u s a m m e n f a s s u n g

In der vorliegenden Arbeit wurde die Hyaluronidasehemmung des Adrenalin unter dem Einfluß von Ergotamin an adrenektomierten Ratten untersucht. Die Arbeit bezieht sich auf ähnliche Untersuchungen von Vogel und Mitarbeitern, die unter anderen Versuchsbedingungen eine pharmakologische Beeinflussung des Adrenalins durch Ergotamin nicht nachweisen konnten.

Es gelang hier mit Hilfe des Spreading-Tests deutlich zu machen, daß dem Zeitpunkt der Verabreichung des Ergotamins vor oder nach Beginn wiederholter Adrenalin-Injektionen die entscheidende Bedeutung zukommt. Unter diesen bestimmten zeitlichen Voraussetzungen läßt sich eine Reduktion des hyaluronidasehemmenden Effektes des Adrenalins sicher erzielen. -

- 23. Karg, H.: persönliche Mitteilung
- 24. Bachmann, R.: Anatomie d. Menschen. 6, 5, 222
(Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1954)
- 25. Canalis, P.: zit. Bachmann (24.)
- 26. Wilhelmi, G.: zit. Domenjoz (11)
- 27. Madinaveitia, J.: Biochem. J. 32, 1806 (1938)
- 28. Gibian, H.: Ergeb. Enzymforsch. 13, 1 (1954)

Herrn Professor Dr. W.Seitz danke ich für die Überlassung des Themas, und Herrn Privatdozent Dr. H.Mathies schulde ich besonderen Dank für die Beratung während der Durchführung der Versuche und der Abfassung der Arbeit. Die statistische Auswertung übernahm freundlicherweise der Biomathematiker Herr W.J.Ziegler.

Als Sohn des Offiziers der Handelsmarine, Bruno Herzberg, wurde ich am 10. Juni 1934 in Hamburg geboren. Dort begann ich 1941 meine Grundschulzeit im Wichernstift, mußte sie jedoch nach dem Verlust unserer Wohnung und dem Kriegstod meines Vaters in Prerow/Vorpommern fortsetzen. Ab 1946 besuchte ich in Bremen die Oberschule am Leibnizplatz, wo ich 1955 die Reifeprüfung ablegte. Im gleichen Jahr begann ich das Jurastudium an der Universität Freiburg, später München, entschloß mich aber im Wintersemester 1957/58 zum Studium der Medizin. Ich legte in München 1959 die naturwissenschaftliche und im folgenden Jahr die ärztliche Vorprüfung ab und bestand 1964 das medizinische Staatsexamen. Seither bin ich als Medizinalassistent tätig.

